ITEM 185 : RÉACTION INFLAMMATOIRE

Réaction inflammatoire : fait partie de **l'immunité innée (réponse immédiate)** : mécanisme de défense de l'organisme mis en place en cas d'agression, endogène (acide urique, nécrose cellulaire ischémique…) ou exogène (infection, trauma).
- Réponse **variable** : localisée/systémique, aiguë/chronique.
- Causes variées +++.
- **Objectif** : limiter et détruire un agent agresseur, puis réparation et retour à l'homéostasie.
- **Risques** : chronicisation et maladie inflammatoire (polyarthrite rhumatoïde…) ou généralisation (SIRS, choc septique…)

Mécanisme : repose sur la migration des GB dans les tissus lésés :
- **Vasodilatation** via les prostaglandines (synthétisées par les COX) libérées par les tissus lésés.
- **Margination** leucocytaire**, adhésion** endothéliale **et migration** intra-tissulaire (via molécules d'adhérence et chimio-tactiques).
- Libération d'enzymes leucocytaires, libération produits dérivés de l'oxygène, phagocytose > **destruction agresseur.**
- **Cicatrisation** tissulaire et synthèse molécules anti-inflammatoires > **retour à l'homéostasie** tissulaire.

N. B. Cette dernière phase peut être incomplète et entrainer la chronicité du syndrome inflammatoire +++.

Témoin d'une **pathologie organique,** mais n'est **pas spécifique.**
- Action cérébrale : **hyperthermie, anorexie, asthénie, somnolence.**
- Action endothéliale : modification du tonus, de la perméabilité et de l'adhésivité vasculaire permettant la migration des leucocytes circulants dans les tissus ➝ **signes inflammatoires locaux** (rougeur, douleur, tuméfaction, chaleur).
- Action hépatique : production de **protéines de la phase aiguë** (syndrome inflammatoire biologique).

MEDIATEURS

= Libérées par les tissus endommagés/stressés et par les cellules (mastocytes, macrophages, phagocytes…)
- **Cytokines pro-inflammatoires** (macrophages ++) : **TNFα, IL1, IL6.** Effet au niveau cérébral, hépatique, endothélial, épithélial > symptômes.
- **Inflammasome** : complexe s'articulant autour de l'IL1-β.
- **Chémokines** : stimulation de la migration des leucocytes et activation cellulaire.
- **Cellules endothéliales** (perméabilité vasculaire > œdème, adhésion cellulaire), système de la coagulation.
- **Protéines du complément** : . Anaphylatoxine = induisent l'inflammation : **C4a, C5a, C3a.**
  . Opsonisation : **C3b.**
  . Protéines du complexe d'attaque membranaire : **C5b, C6 à C9.**
- **Protéines inflammatoires hépatiques** : CRP, SAA, α1-antitrypsine, haptoglobine, fibrinogène, céruléoplasmine.
- **Cytokines anti-inflammatoires** (lymphocytes T, surtout Th2 ++) : IL4, IL10, IL11, IL13, TGF-β.
- **Amines vasoactives** (**histamine, sérotonine, kinine** (bradykinine ++)), **radicaux libres, NO.**
- **Lipidiques** : phospholipase A2 (acide arachidonique), Cox-2 (prostaglandine pro-inflammatoire), lipo-oxygénase.

MANIFESTATIONS

C

➝ **Aucun signe clinique n'est pathognomonique d'un état inflammatoire.**
- **Fièvre** : après un repos de 15-20 minutes, avant toute prise d'antipyrétique, avec mesure du pouls et de la PA (action de l'IL1, IL6 et TNFα sur l'hypothalamus).
- **Anorexie, amaigrissement** : ↗ consommation d'énergie (fièvre ↗ synthèse protéique, catabolisme musculaire et donc **sarcopénie**).
- **Asthénie, somnolence** (action neurologique centrale).
- **Douleur** : spécifique (localisation variable selon l'organe atteint) ou non (arthromyalgies, céphalées), préciser l'**horaire** : mécanique vs inflammatoire.
- **Oedèmes** localisés ou diffus, liés à l'hypoalbuminémie.
- **Signes locaux** en cas d'atteinte d'organe superficiel (peau, arthrite…) : **rougeur, chaleur, tuméfaction, douleur.**

Attention : réaction inflammatoire diffuse peut entraîner des **signes de choc** avec collapsus.

Bio

Syndrome inflammatoire biologique : non spécifique, marqueur évolutif de la pathologie sous-jacente.
Augmentation d'au moins 2 protéines de l'inflammation (cf plus bas), de cinétique différente.

Électrophorèse des protéines sériques

- **Hyper-α-globulinémie** : . Migration de l'orosomucoïde et de l'α1-anti-chymotrypsine en **α1.**
  . Migration de l'haptoglobine et de la céruléoplasmine en **α2.**
- Migration du fibrinogène en **β** et de la CRP en **γ** : sans influence sur le profil de l'EPP.
- En cas d'inflammation prolongée : **hypoalbuminémie.**
- Permet aussi d'identifier **(=/= sd inflammatoire)** : hypergamma polyclonale, pic monoclonal, bloc beta-gamma (cirrhose OH ++).

Vitesse de sédimentation des GR

= Distance parcourue en 1 h par des GR sédimentant naturellement dans un tube.
- Dans le syndrome inflammatoire : VS augmentée car molécules de l'inflammation favorisent l'agrégation des GR > migration plus rapide.

Variation physiologique	= ↗ chez les personnes âgées et les femmes : **formule de Miller.** - N = **âge/2** chez l'homme : moyenne = 15 mm < 50 ans, 20 mm > 50 ans. - N = **(âge + 10)/2** chez la femme : moyenne = 20 mm < 50 ans, 30 mm > 50 ans.

Élévation	Diminution
- **Syndrome inflammatoire.** - **Grossesse** (en dernière partie : du 4e mois à 4 semaines post-partum).	- **Polyglobulie.** - **Microcytose, drépanocytose.** - **Hyperleucocytose** > 50 G/L.

	- **Anémie.** - **Hémolyse auto-immune, macrocytose.** - **Hyperlipidémie, obésité.** - **Insuffisance rénale, syndrome néphrotique.** - **Hypergammaglobulinémie** : cirrhose, pic monoclonal, myélome… - **Hyperviscosité.** - **Hypofibrinogémie congénitale.** - **Cryoglobulinémie.** - **Corticothérapie** à forte dose. - **Insuffisance cardiaque.** - **Cachexie.**
NFS	- **Anémie inflammatoire** en cas de réaction inflammatoire prolongée (**> 3 semaines**) : par non-transport du fer dans les GR et accumulation dans les réserves : **normocytaire**, voire **microcytaire**, **normochrome**, **arégénérative.** - **Hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles** (action de l'IL1) inconstante, généralement liée à une infection bactérienne, non spécifique, +- associée à **monocytose**. **Possible éosinopénie** associée en faveur d'une infection bactérienne (ou prise de CTC). - **Thrombocytose** (action de l'IL6) : jusqu'à **1000 G/L**, proportionnelle à la durée de l'inflammation. - Possible **leucopénie** en cas de sepsis sévère.
Dosages spécifiques des protéines de l'inflammation	- **Protéine de l'inflammation** = dont la concentration augmente (ou diminue) en contexte inflammatoire, principalement synthétisées par le foie. - **Principaux marqueurs :** • **Concentration ↗↓↓**: CRP, SAA, Haptoglobine, Céruléoplasmine, Fibrinogène, Orosomucoïde, α1-anti-trypsine, α1-chymotrypsine, α2-macroglobuline, fractions C3 et C4 du complément, ferritine, procalcitonine (synthèse non hépatique). • **Concentration ↘** : transferrine, albumine, préalbumine (= Transthyrétine).

Protéine	Mobilité	PM (kDa)	½ vie	Norme (g/L)	Fonction
CRP	γ	21,5	1 jour	6 10^3	Transport
Protéine amyloïde sérique A	α 1	12	1 jour	5 10^3	Transport
Haptoglobine	α 2	86	4 jours	0,8 à 2	Transport
Orosomucoïde	α1	40	2 jours	0,5 à 1	Transport
Fibrinogène	β, γ	340	4 à 6 jours	2 à 4	Coagulation
Céruléoplasmine	α1	135	2 jours	0,2 à 0,6	Transport
α1-anti-trypsine	α1	54	4 jours	2 à 3,5	Antiprotéase
α1-anti-chymotrypsine	α 1	68	?	1 à 1,5	Antiprotéase

Concentration	**Conc. x 1,5** - **Céruléo-plasmine.** - **C3, C4** (complément).	**Conc. x 3** - **Orosomucoïde.** - **α1-anti-trypsine.** - **Haptoglobine.** - **α1-anti-chymotrypsine.** - **Fibrinogène.**	**Conc. x 500** - **Protéine C-réactive (CRP).** - **Protéine amyloïde sérique A (SAA).**	**Conc. diminuée** - **Albumine.** - **Préalbumine.** - **Transferrine.**
Cinétique	**Cinétique rapide** = Demi-vie de 12-24h - **CRP.** - **SAA.** - **α1-antichymotrypsine.** - **Procalcitonine.**	**Cinétique intermédiaire** = Demi-vie de 1 à 5 jours - **Haptoglobine.** - **Orosomucoïde.** - **C3.** - **Ferritine.**	**Cinétique lente** = Demi-vie > 5 jours - **Fibrinogène** (augmente). - **Albumine** (diminue). - **Transferrine** (diminue).	
Intérêt clinique	- Confirmer un syndrome inflammatoire à VS normale (polyglobulie, cryoglobulinémie…) - **Suivi rapide de l'efficacité thérapeutique** (**CRP** surtout). - Intérêt étiologique : . **CRP > 150** et ↗ **PNN** : **infection bactérienne** dans **60 %** des cas. . Ne suit pas l'inflammation au cours du **lupus** : oriente vers une poussée lupique si CRP < 60, ou une surinfection bactérienne si CRP > 100 en cas de fièvre et syndrome inflammatoire chez un patient lupique.			
Profil protéique inflammatoire	➔ Le dosage d'une protéine isolée peut conduire à certaines erreurs d'interprétation : - Dosage simultané possible de plusieurs protéines : **CRP, albumine, haptoglobine, orosomucoïde, transferrine, C3, C4, immunoglobuline.** - Couplage de plusieurs techniques : **EPS, fibrinogène, CRP, ferritine.**			
Pro-calcitonine	= Protéine à cinétique rapide = ↗ dès **3 h.** - Principalement augmentée en cas **d'infection bactérienne, parasitaire (paludisme)** ou **fungique.**			

<table>
<tr><td rowspan="11">BILAN ETIOLOGIQUE</td><td rowspan="3">DG</td><td rowspan="2"></td><td colspan="2">- Peu modifiée au cours des infections virales ou des maladies inflammatoires.
➞ Utile en situation d'urgence, d'autant plus que son augmentation est corrélée à la sévérité de l'infection bactérienne.</td></tr>
<tr><td>Orientation</td><td>- < 0,10 = absence d'infection bactérienne.
- 0,10 à 0,25 = infection bactérienne peu probable.
- 0,25 à 0,50 = infection bactérienne possible.
- > 0,50 = infection bactérienne probable.
- > 2 (jusqu'à 100) : infection bactérienne sévère, sepsis, défaillance multiviscérale.
➞ Faux positif de 0,50 à 2 : SRIS, polytraumatisme, brûlures.</td></tr>
<tr><td colspan="2">À long terme</td><td colspan="2">- Amylose AA (infection torpide, MAI non contrôlée) : dépôts extracellulaires fibrillaires de produits de dégradation de la protéine SAA formant des feuillets β-plissés ➞ atteinte rénale ++ (protéinurie), cardiaque…
- Risque cardiovasculaire : facteur de risque d'athérosclérose et de malade thrombo-embolique veineuse.
- Altération de l'état général avec perte de poids, anorexie, cachexie.
- Ostéoporose.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Syndrome inflammatoire dissocié</td><td colspan="2">Incohérence dans la modification des marqueurs inflammatoires :
- ↗ VS isolée : anémie, hypergammaglobulinémie (mono ou polyclonale).
- Syndrome inflammatoire avec élévation dissociée des protéines inflammatoires :
• Fibrinogène bas : CIVD, insuffisance hépato-cellulaire.
• Haptoglobine basse : hémolyse intra-vasculaire.
• Complément bas : consommation en cas de complexes immuns circulants (lupus, endocardite, cryo).
• Ferritine basse : carence martiale.
- Insuffisance hépatique : altération de la synthèse de nombreuses protéines.
- Grossesse ou prise d'oestrogènes : élévation de plusieurs marqueurs.</td></tr>
<tr><td colspan="4">- Généralement : tableau clinique au 1er plan avec syndrome inflammatoire biologique confirmant l'organicité.
- Parfois : syndrome inflammatoire biologique de découverte fortuite, sans signe clinique spécifique.</td></tr>
<tr><td rowspan="8">DG</td><td colspan="3">- Infection aiguë : bactériémie, pneumopathie, pyélonéphrite, prostatite, méningite, encéphalite, spondylodiscite, arthrite…
- Infection chronique : endocardite d'Osler, tuberculose, abcès froid, diverticulite intestinale, maladie de Whipple, maladie de Castleman…
- Néoplasie : . Hémopathie : surtout lymphome, Hodgkinien ou non.
. Tumeur solide : cancer rénal, colorectal, prostatique, hépatique (primitif ou MT).
- Maladies inflammatoires et auto-immunes : PR, SPA, maladie de Still de l'adulte, myosite et dermatomyosite, lupus érythémateux disséminé, vascularite (Horton, périartérite noueuse, micropolyangéite, GPA, GEPA, Behçet), polychondrite, maladie de Crohn, RCH, fibrose rétropéritonéale, dissection aortique chronique.
- Maladies génétiques auto-inflammatoires : Fièvre méditerranéenne familiale, cryopyrinopathies, TRAPS…</td></tr>
<tr><td>Causes fréquentes</td><td colspan="2">➞ 11 étiologies dans 2/3 des fièvres prolongées
- Tuberculose - Lupus - Maladie de Crohn
- Endocardite infectieuse - Maladie de Still - Lymphome
- Abcès profond (abdominal) - Maladie de Horton - Médicamenteuse
- CMV/EBV - Sarcoïdose</td></tr>
<tr><td>C</td><td colspan="2">- Reprise de l'interrogatoire : atcds, mode de vie, loisir, animaux domestiques, notion de voyage…
- Examen clinique complet minutieux.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">PC</td><td>1re intention</td><td>- Hémocultures systématiques (même chez un patient apyrétique).
- NFS, bilan hépatique, bilan rénal, protéinurie/échantillon.
- Quantiféron/IDR.
- ECBU.
- Sérologies orientées : mycoplasme, Brucella, Legionella, Coxiella burnetii, VIH, CMV, EBV (répétées à 15 jours d'intervalle).
- Bilan immunologique : AAN, FR, CH50, fraction du complément C3, C4.
- Dosage du PSA.
- Radio pulmonaire.
- Échographie abdominale et pelvienne.
- Rx des sinus, panoramique dentaire.
- Rx sacro-iliaque.
- Parfois TDM thoraco-abdomino-pelvien en 1re intention.</td></tr>
<tr><td>2nd intention</td><td>- Renouveler le bilan initial : bilan biologique, hémocultures, Rx.
- Ferritinémie.
- TSHus.
- Recherche de BK (crachat, selle, moelle osseuse, urines…)
- TDM thoraco-abdomino-pelvien.</td></tr>
</table>

				- **TEP-scan.** - **Échographie cardiaque transthoracique** ± **transœsophagienne.** - **Biopsie ostéomédullaire** + myéloculture. - **Biopsie d'artère temporale** si patient > 55 ans (même en l'absence de symptômes).
			En 3e intention	- **Endoscopie digestive.** - **Fibroscopie bronchique** ± LBA. - **EMG des membres.**
		Si bilan négatif	- **État général conservé** : **surveillance** à **3 mois, 6 mois, 1 an**, jusqu'à disparition du syndrome inflammatoire (2/3 des cas) ou découverte d'une pathologie. - **État général altéré** : **traitement d'épreuve** par **antibiothérapie**, **antituberculeux** ou **corticoïdes** selon l'orientation.	

CODEX.:, S-ECN.COM